

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

33

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

THELU Raymond, Marie, Augustin, Albert.

Né le 27 juin 1914, à Fauville-en-Caux (Seine-Inférieure).

Présentée et soutenue publiquement le 17 MARS 1943 19

A PROPOS
DES MÉDICATIONS HYDANTOÏNIQUES
DANS L'ÉPILEPSIE

Président : M. BAUDOUIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **THELU.**

Prénoms : **Raymond, Marie, Albert, Augustin.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

THELU (Raymond, Marie, Albert, Augustin). — A propos des médications hydantoïniques dans l'épilepsie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°)

THELU (Raymond, Marie, Albert, Augustin). — A propos des médications hydantoïniques dans l'épilepsie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°)

THELU (Raymond, Marie, Albert, Augustin). — A propos des médications hydantoïniques dans l'épilepsie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°)

THELU (Raymond, Marie, Albert, Augustin). — A propos des médications hydantoïniques dans l'épilepsie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

THELU Raymond, Marie, Augustin, Albert.

Né le 27 juin 1914, à Fauville-en-Caux (Seine-Inférieure).

Présentée et soutenue publiquement le 19

A PROPOS

DES MÉDICATIONS HYDANTOÏNIQUES

DANS L'ÉPILEPSIE

Président : M. BAUDOUIN, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	QUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		
AMELINE	Pathologie chirur-	
	cale.	
BARIETY	Pathologie médi-	
	cale.	
BESANÇON Justin.	Hydrologie.	
BONNET	Bactériologie	
BOULIN	Pathologie médi-	
	cale.	
BROUET	Pathologie médi-	
	cale.	
BULLIARD	Histologie.	
CACHERA	Pathologie médi-	
	cale.	
CORDIER	Anatomie.	
COSTE	Pathologie médi-	
	gicale.	
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.	
DELARUE	Anatomie patholo-	
	gique.	
DELAY	Pathologie médi-	
	cale.	
DESGREZ (H.)	Physique.	
DESOILLE	— Médecine légale.	
DIGONNET	Obstétrique.	
DOGNON	Physique.	
FEVRE	Pathologie chirur-	
	gicale.	
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirur-	
	gicale.	
GALLIARD	Parasitologie.	
GARCIN	Pathologie médi-	
	cale.	
Mlle GAUTHIER-		
VILLARS	Anatomie patholo-	
	gique.	

MM.		
DE GENNES	Pathologie médi-	
	cale.	
JOANNON	Hygiène	
LACOMME	Obstétrique.	
LANTUEJOUL	Obstétrique.	
LAVIER	— Parasitologie.	
LELONG	Pathologie médi-	
	cale.	
LEMAIRE	Pathologie expéri-	
	mentale.	
LENEGRE	— Pathologie médi-	
	cale.	
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
MARCHAL	Pathologie médi-	
	cale.	
MENEGAUX	Pathologie chirur-	
	gicale.	
MOLLARET	Pathologie médi-	
	cale.	
MOUQUIN	Pathologie médi-	
	cale.	
PATEL	Pathologie chirur-	
	gicale.	
RENARD	Ophtalmologie.	
RICHET	Physiologie.	
SICARD	Pathologie chirur-	
	gicale.	
SOULIE	Pathologie médi-	
	cale.	
SUREAU	Obstétrique.	
TURPIN	Pathologie médi-	
	cale.	
WILMOTH	Pathologie chirur-	
	gicale.	

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		
ALGLAVE	Pathologie chirur-	
	gicale.	
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	
BUENIOT	Obstétrique.	
HEITZ-BOYER	Pathologie chirur-	
	gicale.	

MM.		
HUGUENIN	Anatomie Patholo-	
	gique.	
LE LORIER	— Obstétrique.	
NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.	
PIEDELIEVRE . . .	Médecine légale.	
VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
LAROCHE Guy		de GAUDART	
MOREAU		d'ALLAINES .	
SEZARY		MOULONGUET .	
		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
N... ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
U... ..	Puériculture.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecoie a arrêté que les opi-
nions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être consi-
dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.*

À MES GRAND'MERES

A MA MERE

En témoignage de ma tendre affection.

A MON PERE

*Avec l'expression de ma reconnaissance et
de mon admiration.*

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

En gage de ma profonde affection.

A MON FRERE

Très affectueusement.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

AUX MEDECINS DE MA FAMILLE

LE DOCTEUR JOSEPH LE CACHEUX,

mon oncle.

LE DOCTEUR LOUIS LE CACHEUX,

LE DOCTEUR BERNARD COURAGE,

mes beaux-frères.

LE DOCTEUR RENÉ CAMUS,

mon cousin.

MICHEL THELU,

Etudiant en Médecine de la Faculté de Lille

mon cousin.

AUX VETERINAIRES DE MA FAMILLE

LE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE ALBERT THELU,

mon père.

LE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE ARTHUR THELU,

mon cousin.

BERNARD THELU,

Etudiant de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Assistant vétérinaire en captivité

mon frère.

A M. LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Pathologie et Thérapeutique générale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de notre respectueuse reconnaissance.

AU DOCTEUR MAURICE LE TAILLEUR

Médecin-Chef de Service à l'Hôpital Psychiatrique de Rouen

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

*Avec l'expression de notre reconnaissance
et de notre profonde amitié.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE ROUEN
ET A L'ECOLE DE MEDECINE DE ROUEN

LE DOCTEUR P. CERNE,

Chirurgien des Hôpitaux. Professeur à l'Ecole de Médecine.

LE DOCTEUR DESSAINT,

Chirurgien des Hôpitaux. Professeur à l'Ecole de Médecine.

LE DOCTEUR LAURET,

Accoucheur des Hôpitaux. Professeur de Clinique Obstétricale

LE DOCTEUR DEVE,

Médecin des Hôpitaux. Professeur de Clinique Médicale

LE DOCTEUR J. PETIT,

Chirurgien des Hôpitaux. Professeur de Clinique Chirurgicale.

LE DOCTEUR JOUSSEAUME,

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux.

Professeur à l'Ecole de Médecine.

DANS LES HOPITAUX DE GRENOBLE

LE DOCTEUR FLANDRIN,

Médecin des Hôpitaux. Professeur à l'Ecole de Médecine,

AU SANATORIUM DES ETUDIANTS DE FRANCE

LE DOCTEUR DOUADY,

Médecin-Directeur du Sanatorium des Etudiants.

LE DOCTEUR COHEN,

Médecin-Adjoint du Sanatorium des Etudiants.

A NOTRE MAITRE

MADemoiselle LE Docteur G. MOREL

Médecin-Chef des Hôpitaux Psychiatriques de Rouen.

*Nous fûmes son élève pendant les quatre
années de notre internat.*

*Qu'elle veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre vive reconnaissance pour les
nombreuses marques de sympathie qu'elle
nous témoigna en toutes circonstances.*

A NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES

MADemoiselle LE Docteur A. DESCHAMPS,
MADAME LE Docteur LECONTE-LORSIGNOL,
in-memoriâ.

MONSIEUR LE Docteur GASSIOT,
MONSIEUR LE Docteur USSE,
MONSIEUR LE Docteur LATAPIE,
MONSIEUR LE Docteur M. LECONTE.

A NOS CAMARADES D'INTERNAT

HISTORIQUE

Morbus Sacer, Morbus Comitialis, l'épilepsie représentait déjà pour les médecins de l'antiquité un problème thérapeutique qui n'est pas encore entièrement résolu à l'époque actuelle.

HIPPOCRATE attachait une importance presque exclusive aux règles de l'hygiène. Tout en défendant les mêmes principes ARÊTÉE avait recours aux dérivatifs tels que les cantharides et déjà ne reculait pas devant l'emploi du trépan. GALIEN utilisait l'oxymel scillitique, la rue et la pivoine. Les bains froids, les saignées locales et générales, les purgatifs recueillaient la faveur d'AVICENNE. PARACELSE préconisait les agents neutralisants. MERCURIALIS s'appuyait sur ces trois principes : évacuer les humeurs, en empêcher le retour, fortifier les nerfs.

Pour SENNERT, à chaque variété pathogénique de l'épilepsie correspond une médication spéciale et il appliquait le traitement à l'organe où semblait exister le foyer de « l'émanation subtile ». SYDENHAM employait le laudanum, les extraits et sirops calmants et les vésicatoires sur la nuque. HOFFMAN préconisait, avec les sédatifs généraux et les cordiaux réunis, une médication symptomatologique appliquée à l'organe (foie, estomac, intestin, etc.). Pour BOERHAVE il n'y avait rien à faire pour l'épilepsie héréditaire ni pour celle due à des vices de conformation. En cas d'altération cérébrale il recommandait les cautères, le trépan et les incisions crâniennes ainsi que les sédatifs opiacés.

TISSOT voulait que l'on détruisit les causes occasionnelles (trépan si nécessaire), que l'on prévint les causes accidentelles et que l'on modifiât les dispositions spasmodiques

du cerveau. Il voyait dans la pléthore un des mécanismes principaux de l'épilepsie.

PINEL, ESQUIROL et leurs contemporains prenaient en considération l'étiologie, la nature et le siège du mal ainsi que le tempérament et l'âge des sujets.

DELASIAUVE dans son important et toujours classique *Traité de l'épilepsie* (1854) fit l'inventaire de l'arsenal thérapeutique utilisé contre cette maladie. A côté des « débilissants », des « évacuants » il signala des sédatifs nouveaux dont la valériane, l'assa foetida, la belladone, la racine d'armoïse, l'ammoniaque, etc... La diversité des médicaments dont il fait une revue générale critique, montre que malgré leurs efforts les médecins étaient encore loin d'avoir trouvé un remède vraiment efficace.

La Médication Bromée innovée en 1851 par LAYCOK marqua une étape importante dans la thérapeutique de cette maladie. LE GRAND DU SAULE la considérait comme « la vraie muselière de l'épilepsie ». Pour GUBLER elle « guérit quelquefois, soulage souvent, ne nuit presque jamais ».

C'est d'abord le bromure de potassium que l'on a utilisé seul, puis petit à petit on en vint à essayer d'autres composés bromés tels les bromures de sodium, d'ammonium, de zinc, de calcium, de strontium et de camphre. Mais en pratique c'est le premier qui s'est montré le plus efficace et qui a conservé les faveurs des thérapeutes soit seul, soit le plus souvent associé au sel de sodium et à celui d'ammonium.

Les diverses méthodes employées, méthode d'hypo-chloruration de Richet et de Toulouse, méthode de Flechsig, méthode de Bechterew, donnèrent des résultats sensiblement identiques et qui furent incomparablement supérieurs à ceux obtenus jusqu'à ce jour. Selon l'opinion de CROUZON, « si la guérison reste rare, les améliorations sont la règle ».

Cependant, on ne peut manquer de reprocher à la médication bromée de provoquer des accidents légers très fréquents (troubles digestifs, éruptions réalisant le type de l'acné) et quelquefois assez gênants pour motiver l'interruption du traitement. Mais le principal reproche que l'on puisse lui adresser est son action dépressive décrite sous le nom de bromisme chronique et qui se caractérise par l'exagération de l'obnubilation intellectuelle et la bradypsychie déjà fréquentes chez ce genre de malades. Pour exceptionnels qu'ils soient, les accidents du bromisme aigu peuvent être redoutables puisque l'ivresse bromique peut aller jusqu'au coma. Il faut citer également, bien qu'elle soit très rare, une accoutumance possible qui peut mener à la toxicomanie.

Les inconvénients provenant de l'emploi prolongé de la médication bromée incitèrent à avoir recours à de nouveaux agents antiépileptiques.

Le tartrate borico-potassique fut employé avec succès chez certains épileptiques. Cependant il ne représente le plus souvent qu'un adjuvant qui permet de diminuer les doses des autres médicaments antiépileptiques lorsque ceux-ci risquent d'être toxiques.

Dans le même ordre d'idées on a recours encore à la belladone, au chloral, à la valériane et à la picrotoxine qui sont toujours considérés comme des compléments d'un traitement plus actif.

En 1912 un nouveau produit à la fois hypnotique et antispasmodique, le *Phényléthylmalonylurée* fait son apparition. Resté un peu dans l'ombre durant la guerre 1914-18, il a été vulgarisé surtout après celle-ci sous le nom de Gardénal et est vite devenu le médicament antiépileptique le plus utilisé.

Son emploi a marqué une étape vraiment importante dans la thérapeutique de l'épilepsie. Certains, au début, ont même voulu voir en lui le médicament spécifique de

cette maladie. Le temps n'a pas toujours justifié les espoirs, excessifs certes, que l'on avait mis en lui et si le phényl-éthylmalonylurée n'est pas le médicament universel que l'on aurait désiré il n'en a pas moins rendu d'immenses services à nombre d'épileptiques et garde encore actuellement toute sa valeur.

Le phényléthylmalonylurée présente cependant quelques inconvénients. Il faut citer d'abord les petits accidents de la cure : arthralgies à type rhumatismal, érythèmes polymorphes, etc... Mais le principal grief que l'on puisse lui adresser est de provoquer un état d'obnubilation plus ou moins marquée avec diminution intellectuelle et ralentissement qui gênent le malade dans son travail et sont souvent une entrave à sa récupération sociale.

LAIGNEL-LAVASTINE et ses élèves ont essayé de combattre ces effets dépressifs par l'adjonction de strychnine. Les auteurs ne s'accordent pas sur les résultats de cette méthode. La possibilité d'intoxication grave, le plus souvent volontaire, que l'on peut observer avec des doses très élevées, menant rapidement au coma et pouvant aller jusqu'à la mort, n'en n'est pas un des moindres dangers.

Pour obvier à ces inconvénients, MAILLARD et RENARD ont eu recours à d'autres dérivés de l'acide barbiturique. La phénylméthylmalonylurée, plus simplement appelée rutional, qui ne diffère du précédent que par la substitution du radical méthyl au radical éthyl, s'est montrée moins toxique tout en restant aussi efficace, à des doses il est vrai un peu plus élevées. Bien que plus rares les mêmes accidents sont cependant à redouter. D'autres produits voisins comme le N. méthyléthylphénylmalonylurée (Isonal) ou le phényléthylbarbiturate d'hyoscyamine, ne se sont pas montrés nettement supérieurs au phényléthylmalonylurée qui conservait jusqu'à ces derniers temps et conserve encore en bien des endroits, la faveur des neuropsychiatres et des praticiens.

De toutes les thérapeutiques que nous venons de passer en revue deux dominent le lot : les bromures et le phényl-

éthylmalonylurée. Le second surtout s'est montré le plus efficace. Après chacune de ces découvertes on a cru tenir le médicament spécifique de l'épilepsie mais l'expérience a démontré que nous n'avions résolu qu'une partie du problème et que le champ des recherches en ce domaine, comme en bien d'autres, était loin d'être clos.

C'est ainsi qu'en 1936 MERRIT et PUTNAM entreprirent de rechercher systématiquement au laboratoire l'efficacité respective d'une cinquantaine de produits nouveaux ou déjà connus, ayant un pouvoir anticonvulsivant vis-à-vis de l'épilepsie provoquée expérimentalement chez le chat par l'excitation électrique de la zone motrice de l'écorce cérébrale.

La diphenyl hydantoïne et ses sels se montrèrent particulièrement actifs, si bien que les deux auteurs américains décidèrent d'essayer cette thérapeutique chez les épileptiques de leur service. Les résultats de cette expérience furent particulièrement heureux puisqu'ils permirent d'enregistrer sur 118 malades atteints de grand mal et qui n'avaient tiré qu'un bénéfice minime ou nul des thérapeutiques classiques, dans 58 % des cas, la disparition complète des accès, dans 27 % une diminution du nombre des crises et dans 15 cas seulement des résultats médiocres.

Chez les malades atteints du petit mal le pourcentage des améliorations est aussi impressionnant: disparition des accidents du petit mal dans 35 % des cas, réduction importante dans 49 %, résultats nuls dans 16 % seulement.

A la suite de ces travaux, de nombreux auteurs anglosaxons expérimentèrent à leur tour ces produits au laboratoire et en clinique et soulignèrent leur efficacité certaine. On vit alors apparaître dans le commerce ces médicaments sous le nom de « dilantin » aux Etats-Unis et d'« épanutin » en Angleterre.

En 1939, après le Congrès International de Neurologie de Copenhague, BAUDOUIN d'une part, PAGNIEZ et PLICHET de l'autre, commencèrent à expérimenter en

France l'épanutin, qui fut révélé au public médical par les articles de SCHAEFFER et de PAGNIEZ, et la communication préliminaire de BAUDOUIN qui fait part des premiers résultats enregistrés dans notre pays.

Les tragiques événements de 1940, nous ayant privés du produit anglais, les chimistes français mirent à la disposition des expérimentateurs la diphényl hydantoïne et ses sels de sodium, calcium et magnésium.

Depuis cette époque de nombreux auteurs ont relaté les résultats de leurs essais. Un certain nombre d'entre eux, à la suite de BAUDOUIN, est favorable au médicament nouveau, quelques-uns considèrent que son action n'est pas supérieure à celle du gardénal et même des bromures. Un petit nombre estime même qu'il est dangereux. (BRISSOT et DELAGE, Marcel ROUGEAN).

On n'a peut-être pas dans bien des cas un recul suffisant pour juger de l'avenir de ce produit, mais un point capital paraît acquis, c'est que la diphényl hydantoïne et son sel sodique ont comme le gardénal un pouvoir antiépileptique certain sans être des hypnotiques.

Ces données de la clinique cadrent d'ailleurs avec celles de la physiologie. En effet, Pierre GLEY a démontré que : « Alors que sous l'influence des anesthésiques, la disparition de l'aptitude à l'épilepsie s'accompagne de la perte de l'excitabilité motrice, la diphényl hydantoïne produit une dissociation de ces deux propriétés de l'écorce cérébrale. Celle-ci reste excitable alors que les courants faradiques les plus forts et les plus prolongés ne peuvent plus déclencher d'accès ».

Dans ce modeste travail, nous n'avons pas l'ambition de résoudre la question de savoir si la médication hydantoïnique est appelée à supplanter les traitements classiques de l'épilepsie. Cette étude nécessiterait une expérimentation prolongée et des moyens d'exploration, comme l'électro-encéphalogramme, qu'il est difficile de mettre en œuvre,

dans les circonstances actuelles, dans un hôpital psychiatrique de province. Nous nous bornerons à résumer une vingtaine d'observations de malades internés dans un établissement psychiatrique ou de malades de consultation, traités depuis longtemps sans succès appréciables par le gardénal, et soumis pendant plusieurs mois aux médications nouvelles. Après avoir recueilli les enseignements de cette expérimentation et comparé nos résultats avec ceux exposés par les principaux auteurs français, nous essaierons d'en tirer quelques conclusions pratiques.

OBSERVATIONS

Nous avons réparti nos observations en cinq groupes, suivant que les résultats obtenus sont : excellents, très bons, bons, moyens ou nuls.

1^{er} Groupe: résultats excellents.

OBSERVATION I

Mme L... Jeanne, 22 ans. Première consultation en novembre 1941.

Antécédents: a) Héréditaires: Père bien portant; mère morte à 27 ans de tuberculose pulmonaire. Un oncle mort après 9 ans d'internement.

b) Personnels : maladies bénignes dans l'enfance : instabilité, nervosité, susceptibilité. Réglée à 12 ans, régulièrement, mais flux menstruel abondant et durant 6 à 7 jours. Une grossesse à 18 ans bien supportée : enfant nerveux.

Au point de vue mental: Intelligence moyenne, esprit vif, susceptible, affectueuse, un peu égocentrique.

Au point de vue physique: Développement normal, aucune malformation, déséquilibre et instabilité vagosympathiques à prédominance vagale, hypéréfectivité ostéotendineuse, pupilles égales en mydriase réagissant très vivement à la lumière et à l'accommodation.

Depuis l'âge de 17 ans on observe deux ordres d'accidents :

1° Des petites crises dont la nature comitiale était d'abord suspecte et qui se reproduisent actuellement avec une fréquence de 8 à 10 par jour; sous l'influence des émotions le nombre peut monter à 15; avec le calme elles peuvent être 10 jours sans reparaitre; la malade accuse une sensation de fourmillement au niveau de la face, penche la tête du côté droit en même temps qu'elle se soutient le menton avec la main droite et aussitôt est prise de mouvements cloniques de la tête et du haut du thorax accompagnés de rires. Tout rentre dans l'ordre en une minute, deux au plus. Au cours de ces petites crises les pupilles sont dilatées et rigides, leur brièveté ne permet pas d'apprécier l'amnésie lacunaire.

2° Des crises convulsives généralisées typiques apparaissent exceptionnellement, peut-être une par an la nuit.

Ces accidents se reproduisent malgré une dose quotidienne unique de 0,20 de gardénal.

Evolution: Un traitement endocrinien (extrait orchitique total + extraits de glande mammaire lactante et de corps jaune frais) associé au gardénal à doses filées (4 fois 0,035) et à la valériane, supprime les petits accidents en 8 jours. Mais au bout d'un mois et demi surviennent, à raison d'une tous les huit jours, la nuit, des grandes crises. Aussitôt on prescrit 0,20 gr. de DPHS à prendre en deux fois et 0,09 de gardénal à prendre en trois fois: les attaques du grand mal ne se reproduisent plus et celles du petit mal disparaissent totalement également en 4 ou 5 jours elles aussi.

Depuis un an la guérison se maintient.

OBSERVATION II

P... Jean, 16 ans, stagiaire agricole. Première consultation le 8-7-41.

Antécédents: a) Héréditaires: normaux.

b) Collatéraux: deux frères et une sœur intelligents et bien portants.

c) Personnels: appendicite en 1939 compliquée de suppuration, convalescence longue.

Au point de vue physique: développement normal, réflexes ostéotendineux vifs, strabisme divergent, intermittent de l'œil droit, astigmatisme, pupilles égales réagissant bien.

Examen biologique: BW, Meinicke négatifs, Vernes: 0.

Début des accidents comitiaux en août 1940 caractérisés par des crises motrices typiques se reproduisant une fois par mois au minimum et des colères avec activité classique fréquentes et déclenchées par des motifs futiles malgré 0,15 de gardénal.

Traitement et résultat: Avec 0,10 d'Alepsal + 0,10 de DPHS chaque jour: une crise au cours de la première quinzaine.

A partir du 1^{er} août avec 0,20 de DPHS, disparition totale des crises et amélioration considérable et progressive des troubles caractériels et de l'état mental telle que le malade est placé en novembre comme stagiaire agricole et qu'il se livre depuis à son travail avec beaucoup d'entrain.

En somme: disparition des crises. Amélioration de l'état mental. Récupération sociale totale.

OBSERVATION III

Ch... Charles, 13 ans. Interné le 22 avril 1942 pour épilepsie convulsive.

Antécédents: a) Héréditaires: père inconnu. Mère morte de tuberculose pulmonaire.

b) Personnels: à 4 ans, paralysie du bras droit avec syndrome méningé et convulsions. Assez délicat à élever: maladies bénignes, bronchites, rhino-pharyngites.

Au point de vue physique et biologique: Monoplégie et amyotrophie du membre supérieur droit. Babinski à droite. BW, Meinicke, Kahn négatifs, Vernes: 0.

Examen mental: Oligophrénie légère (10 ans, tests de Binet-Simon). Sensiblerie. Aucun trouble du caractère ni de l'humeur. Affectueux.

Apparition des crises convulsives typiques à 11 ans après les

accidents neurologiques signalés plus haut. Fréquence moyenne depuis 2 ans: 10 par mois malgré 0,10 gr. de gardénal.

Traitement et résultat: Association à 0,10 gr. de gardénal antérieurement prescrit de 0,30 gr. de DPHS en 3 paliers de 5 jours. Au cours des 10 premiers jours: 6 crises et 2 vertiges; depuis, aucun accident épileptique.

OBSERVATION IV

L... Georges, 19 ans. Interné le 15 novembre 1939 pour épilepsie convulsive avec ralentissement intellectuel et agitation.

Antécédents: a) Héréditaires: père et mère bien portants.

b) Personnels: maladies de la première enfance sans épisodes méningés.

Examen physique: Négatif. Pupilles en mydriase. Réflexes vifs.

Examen biologique: Urée sanguine 0,16 gr. par litre. BW négatifs. Vernes: 0.

Au point de vue mental: Ralentissement intellectuel. Turbulence et confusion dans les périodes post convulsives avec stupeur, refus d'aliments et agitation nécessitant l'utilisation de moyens de coercition. Caractère difficile.

Début des crises à 16 ans: il s'agit de crises convulsives typiques (6 à 12 dans le mois) très groupées, le plus souvent subintrantes malgré une dose quotidienne de 0,20 gr. de gardénal et entre les crises de très nombreux vertiges.

Evolution: La substitution progressive en août 1941 de 0,30 gr. de DPHS à 0,20 gr. de gardénal amène le résultat suivant:

Du 8 au 31 août	0	crise	1	vertige
En septembre.	2	»	0	»
En octobre.	1	»	0	»
En novembre	1	»	0	»
En décembre	1	»	1	»
En janvier	3	»	4	»
En février	0	»	10	»

En mars	0	»	11	»
En avril	0	»	0	»
En mai	0	»	0	»
En juin	0	»	5	»
En juillet	0	»	0	»

Donc très rapidement les crises ont diminué non seulement de fréquence mais aussi d'intensité. Quand, exceptionnellement, elles survenaient elles étaient bénignes et ne s'accompagnaient plus d'excitation ni de confusion. Le malade est redevenu vif et intelligent, lucide et de caractère facile, il « se sent tout autre ». Sorti dans sa famille son état est tout à fait satisfaisant d'après ses dernières nouvelles.

2^e Groupe: très bons résultats.

OBSERVATION V

D... Carmen, 18 ans, ouvrière à la cartoucherie. Première consultation le 13 mai 1942.

Antécédents: a) Héréditaires: père et mère bien portants et sobres. Une fausse couche.

b) Collatéraux: une sœur un peu débile ayant présenté des accidents confusionnels au décours d'une fièvre éruptive, sept autres frères et sœur bien portants.

c) Personnels: à 4 mois, convulsions attribuées à l'helminthiase, rougeole à 18 mois. Premières règles à 13 ans, régulières. Scolarité normale: C.E.P.

Examen physique: aucun stigmate de dégénérescence. Hirsutisme. Réflexes ostéotendineux vifs. Pas de Babinski.

Au point de vue mental: intelligente, activité intellectuelle normale, quelques troubles du caractère et de l'humeur avec colères. Susceptibilité.

Aux crises de convulsions de la première enfance, ont succédé:

1° Des attaques d'épilepsie classiques précédées d'une auras psychique (peur d'être emmenée) suivies d'abord d'une phase d'obnubilation puis d'une phase d'excitation psychomotrice et verbale.

2° Des étourdissements d'une minute au maximum. La fréquence de ces accidents est actuellement de 12 à 15 par mois pour les premiers, pour les seconds de 25 à 30 malgré un traitement régulier d'abord par le gardénal 0,25 gr. chaque jour.

Traitement et résultat: 1° Du 15 mai au 1^{er} juin, substitution de 0,30 gr. de DPHS à 0,20 gr. d'aproxal en plusieurs paliers de 15 jours, pendant cette période: 6 crises et 38 étourdissements.

2° Depuis le 1^{er} juin: 0,30 gr. de DPHS + 0,10 gr. de gardénal, les crises disparaissent complètement et le nombre de vertiges est de: 12 en juillet, 19 en août, 10 en septembre, 17 en octobre, 14 en novembre, 27 en décembre. Le caractère s'est beaucoup amélioré. Au cours du premier mois de traitement, somnolence invincible qui a disparu depuis.

OBSERVATION VI

D... Andrée, 19 ans. Infirmière de préventorium. Première consultation en août 1941.

Antécédents: a) Héréditaires: père mort de cancer de l'estomac, mère nerveuse.

b) Colatéraux: frère tuberculose pulmonaire.

c) Personnels: pleurésie à 7 ans, rougeole à 9 ans avec signes neurologiques (apparition du strabisme), bronchites fréquentes.

Examen physique: type athlétique. Strabisme de l'œil droit, mydriase. Hyperreflectivité. Règles à 13 ans irrégulières, peu abondantes, quelquefois douloureuses.

Au point de vue mental: intelligence supérieure à la normale, mais mémoire médiocre et travail lent. Brevet élémentaire. Caractère très agréable. Douce, calme, pondérée, serviable.

Les premières crises comitiales apparaissent à 13 ans au moment

où s'établissait la menstruation et se reproduisent tous les mois. Elles s'accompagnent de rares vertiges. Entre 16 et 18 ans avec un traitement par le rutonal et le valérianate de spartéine (spartoval) aucune crise. Celles-ci reviennent à la suite d'une émotion violente (noyade de quatre de ses compagnes).

Traitement et résultat: 1° De août à décembre 1941, quatre crises convulsives nettes malgré 0,30 gr. de rutonal.

2° A partir de janvier 1942, 0,30 gr. de DPHS+0,10 gr. de rutonal: un vertige le 15 novembre et une crise le 10 décembre 1942, la veille de l'apparition du flux menstruel (un traitement opothérapique avait été institué pour augmenter l'écoulement sanguin). Parallèlement, la malade a constaté une plus grande facilité pour le travail intellectuel

Dans cette observation le rôle du déséquilibre endocrinien semble net et l'on peut espérer qu'un traitement approprié permettra de parfaire l'action anticonvulsivante du DPHS.

OBSERVATION VII

F... François, 51 ans. Cimentier à la S. M. N. Première consultation en février 1942.

Antécédents: a) Héréditaires: père mort d'affection pulmonaire. Mère décédée de fièvre puerpérale.

b) Collatéraux: un frère et une sœur morts à un an.

c) Personnels: enfance misérable. Sobriété absolue. Marié à 25 ans. Cinq enfants dont quatre bien portants et un décédé à 13 ans de poliomyélite.

Examen physique: amaigrissement. Hémorroïdes. Teint subictérique et hypotension artérielle (9/5 au Vaquez). Réflexes rotuliens très diminués. Pupilles égales réagissant bien.

Examen biologique: (Docteurs DANJOU et ROUSSELOT) BW, Kahn standart, Kahn présomption, Meinicke négatifs. Vernes: 0 après réaction de Milian.

Examen mental: intelligence moyenne, aucune diminution de l'activité intellectuelle, Susceptibilité. Colères.

Début des accidents comitiaux à 32 ans, sans cause apparente, consistant en :

a) Crises motrices typiques violentes survenant sans aura et se reproduisant tous les 3 mois seulement pendant près de 10 ans grâce à 0,20 gr. de gardénal ou de rutonal, devenues plus fréquentes depuis quelques mois: 9 à 10 par mois (3 le même jour l'avant-veille de la première consultation) malgré 0,20 gr. de phényléthylbarbiturate d'hyoscyamine (aparoxyal).

b) Des absences rares.

Traitement et résultat: 1° Substitution totale de 0,30 gr. de DPHS à 0,20 gr. d'aparoxyal en 3 paliers de 10 jours : 3 crises et 2 absences en 1 mois.

2° Depuis la fin du premier mois addition de 0,05 gr. de gardénal aux 0,30 gr. de DPHS; deuxième mois 1 crise; troisième, quatrième, cinquième, sixième et septième mois: aucune crise ni vertige; huitième et neuvième mois: 1 crise.

3° Augmentation de la dose de gardénal à 0,10 gr.; depuis deux mois aucune crise.

Il faut noter que : a) Les deux dernières crises sont survenues peu de jours après une intervention chirurgicale faite à la rachianesthésie.

b) Le caractère s'est sensiblement amélioré.

c) La tension artérielle est passée de 9/5 en février 1942 à 12,5/8 en janvier 1943.

OBSERVATION VIII

R... Jean, 18 ans, étudiant, examiné pour la première fois le 15 février 1942.

Antécédents: a) Héréditaires : mère bien portante, père paludéen, hypertendu atteint d'hémiplégie gauche, grand-père paternel mort à 58 ans d'angine de poitrine.

b) Personnels : à un mois broncho-pneumonie, à 3 ans paralysie infantile, à 10 ans paralysie spasmodique due à une névralgie épidémique.

Examen physique: Hypotrophie légère du membre inférieur gauche. Hyperéfectivité tendineuse bilatérale. Pupilles en mydriase réagissant bien. Céphalées diffuses et tenaces. Fond d'œil normal.

Au point de vue mental: Intelligence supérieure à la moyenne (première partie du baccalauréat). Fatigabilité plus période d'asthénie. Troubles du caractère périodiques.

Les accidents comitiaux débutent en 1939, ils sont caractérisés par :

a) Des absences d'une durée de 5 à 30 minutes avec amnésie et inconscience précédées d'une aggravation des troubles du caractère et suivies d'obnubilation intellectuelle.

b) Des vertiges avec chute. La fréquence mensuelle moyenne de ces accidents est de 8 pour les premiers et 4 pour les seconds malgré 0,20 gr. d'apaxal.

Traitement et résultat: Indépendamment d'un traitement anti-infectieux on substitue DPHS (0,30 gr.) à l'apaxal (0,20 gr.) en 3 paliers de 10 jours avec les résultats suivants : premier mois 8 absences et 2 vertiges; deuxième mois 5 absences et 2 vertiges; troisième mois 4 absences et 2 vertiges. Puis la dose de DPHS passe à 0,40 gr. en juin et on n'enregistre que 2 absences et 1 vertige dans le 4^e mois; ensuite aucun accident comitial ne se reproduit jusqu'au 10 décembre 1942, date à laquelle survient un vertige.

Au total avec le DPHS on obtient d'abord la réduction du nombre, puis la suppression pendant 7 mois des manifestations de petit mal qui sont chez ce malade les seuls signes d'épilepsie avec les troubles du caractère qui d'ailleurs se sont amendés également en même temps que le rendement intellectuel est devenu meilleur.

OBSERVATION IX

N... Romain, 19 ans. Aide de culture. Interné la première fois en 1939 pour un état confusionnel post épileptique survenu à la suite d'une série de 8 crises presque subintrantes.

Antécédents: a) Héréditaires: père alcoolique mort de tuberculose. Mère cardiaque.

b) Collatéraux: deux frères et une sœur bien portants.

c) Personnels: fièvre typhoïde à 12 ans.

Examen physique et biologique: constitution robuste. Réflexes vifs. Mydriase très marquée. BW et Meinicke négatifs. Vernes: 0.

Au point de vue mental: intelligent mais bradypsychique. Irritable, querelleur, coléreux, violent et brutal.

Présente des crises comitiales typiques ayant débuté à l'âge de 12 ans et se reproduisant à un rythme qu'il ne peut préciser (en tout cas plusieurs chaque mois).

Evolution: 1° Après la disparition de son état confusionnel constaté à l'entrée, les crises ne se reproduisent plus pendant deux mois, grâce à la dose quotidienne de 0,20 gr. de gardénal. Mais un mois après la sortie, malgré le même traitement, les accidents comitiaux reviennent au nombre de 7 à 8 par mois. Une nouvelle série de 5 crises successives nécessitera la réadmission à l'hôpital du Bon-Sauveur où l'on constate 6 crises en 3 jours malgré 0,25 gr. de gardénal pro die.

2° D'avril 1940 à septembre 1941, malgré 0,30 gr. de gardénal et 3 gr. de tartrate boricopotassique: 6, 8 et même 10 crises chaque mois.

3° A partir du 1^{er} septembre 1941, mise progressive, en 8 jours, au DPHS (0,40 gr.) et suppression du gardénal en 6 jours. Une crise survient le 2^e jour du traitement, ce sera la dernière jusqu'en février 1942. Le 8^e jour apparaît un rash scarlatiniforme accompagné de céphalée, courbature et hyperthermie (38-38,5). On descend la dose de DPHS de 0,10 gr. pendant 2 jours et on fait une série d'injections intra-veineuses d'hyposulfite de soude. L'éruption et le syndrome grippal disparaissent en 4 ou 5 jours et depuis, la dose de 0,40 gr. de DPHS est parfaitement tolérée.

3° De février à avril on observe 4 crises. A partir de mai on ajoute 0,10 de gardénal et les accidents épileptiques ne se reproduisent plus jusqu'en juillet, date à laquelle nous avons perdu de vue le malade.

3^e Groupe: bons résultats.

OBSERVATION X

Ch... Robert, 22 ans (interné depuis 1926).

Antécédents: a) Héréditaires: Père bien portant. Mère morte de tuberculose.

b) Collatéraux: 5 frères et 1 sœur bien portants.

c) Personnels: traumatisme crânien à l'âge de 11 mois (sa mère le tenait dans ses bras et est tombée du haut d'un escalier), dès le lendemain apparaissent les premières crises convulsives qui se reproduisent ensuite souvent, survenant parfois par salves subintrantes. En même temps surviennent des signes d'hémiplégie droite. Aucune amélioration après trépan (D^r GUIBE).

Depuis l'enfance il présente donc des accidents comitiaux de deux types différents: 1^o Des crises, phase tonique et clonique, extrêmement courtes. Le tout dure quelques secondes, 1 minute ou 2 au plus; 2^o Chutes simples avec perte de connaissance et amnésie sans aucun mouvement, plus nombreuses que les précédentes. Après les unes et les autres, reprise rapide de la conscience.

La fréquence des accidents avec 0,30 gr. de gardénal et 3 gr. de tartrate borico-potassique atteint une moyenne quotidienne (M. Q.) de: 0,9 en 37, 2,57 en 38, 1,24 en 39, 1,8 en 40, 1,6 en 41. Le nombre des crises, par mois, n'est jamais descendu au-dessous de 29 au cours des deux dernières années.

Au point de vue mental: Débilité profonde avec troubles très marqués et très graves de l'humeur et du caractère. Il est querelleur, revendicateur, geignard, tantôt obséquieux, tantôt insolent.

Au point de vue physique: développement insuffisant pour son âge. Hémiplégie droite avec amyotrophie considérable. Hyperéflexivité avec signe de Babinski.

Traitement et résultat: 1^o Passage de l'association gardénal

0,30 gr. + DPH 0,10 gr. à l'association inverse: DPH 0,30 gr. + gardénal 0,10 gr. donne les résultats suivants:

DPH	Gardénal	Crises	Jours	M-Q
—	—	—	—	—
0,10 à 0,30	0,30 à 0,10	83	15	5,5
0,40	0,05	259	15	17
0,40	0,05	159	10	16
0,30	0,25	103	10	10,3
0,20	0,35	52	5	10,4
0,10	0,40	59	5	11,8
0	0,40	62	15	4

2° Le passage de l'association gardénal 0,40 + DPHS 0,10 gr. à l'association DPHS 0,40 gr. + gardénal 0,10 gr. donne par contre:

DPHS	Gardénal	Crises	Jours	M-Q
—	—	—	—	—
0,10 à 0,40	0,30 à 0,10	7	20	0,35
0,40	0,10	0	80	0

Le malade évacué à l'hôpital d'Alençon est soumis à un traitement par le gardénal 0,30 gr. *pro die* puis ramené à l'association DPHS + gardénal par M. le Docteur NOUET que nous remercions d'avoir bien voulu nous communiquer les résultats suivants:

DPHS	Gardénal	Crises	Jours	M-Q
—	—	—	—	—
0	0,30	19	13	1,5
0,40	0,20	7	31	0,20
0,40	0,20	8	30	0,27

A noter que, avec DPHS, pendant la période allant du mois de mai au mois de juillet le malade reste évidemment susceptible, mais se montre beaucoup plus docile et moins querelleur.

OBSERVATION XI

L... Auguste, 40 ans, transféré le 12 février 1942 de l'hôpital psychiatrique de Quimper.

Antécédents: a) Héréditaires et collatéraux: néant au point de vue vésanique et neurologique.

b) Personnels: broncho-pneumonie à 3 ans. Chétivité dans l'enfance.

Examen physique et biologique: Négatif.

Au point de vue mental: Oligophrénie marquée (8 ans 1/2 aux tests de BINET-SIMON) avec puérilité. Sensiblerie et parfois des idées hypochondriaques. Susceptibilité. Pas d'épilepsie psychique.

Les crises convulsives tout à fait typiques avec aura sensitive (fourmillements dans les poignets) ont commencé à l'âge de 11 ans et se sont répétées depuis, malgré les traitements les plus variés.

Evolution: 1° Au cours de l'année 1942 avec 0,20 gr. de gardénal, 2 à 4 crises par mois. 2° Substitution de 0,30 gr. de DPHS à 0,15 gr. de gardénal à partir du 15 février: 2 crises en mars, aucune en avril, mai et juin. Suicide le 27 juin sans motif valable.

Par conséquent, résultat très favorable avec DPHS associé à une petite dose de gardénal: aucune crise pendant trois mois, alors que le gardénal n'empêchait pas deux à quatre de ces accidents de se produire mensuellement.

OBSERVATION XII

B... Bernard, 20 ans, ouvrier agricole. Interné pour la première fois en août 1941 pour crises d'épilepsie et syndrome confusionnel post-paroxystique.

Antécédents: a) Héréditaires: père blessé de guerre, éthylique. Mère prostituée.

b) Collatéraux: Deux sœurs bien portantes.

c) Personnels: Maladies infantiles bénignes sans complications nerveuses. Instruction moyenne.

Au point de vue mental: Rien, à part un peu d'obnubilation après les phénomènes paroxystiques et l'état confusionnel observé à l'entrée et dû vraisemblablement à une série de crises. Caractère excellent.

Au point de vue physique: Hernie inguinale. Asymétrie faciale. Réflexes ostéotendineux un peu vifs. Mydriase marquée.

Début des crises à l'âge de 11 ans à la suite d'une émotion violente. Fréquence: 5 ou 6 par semaine malgré une dose quotidienne de 0,15 gr. de gardénal, traitement d'ailleurs suivi très irrégulièrement.

Evolution: Avec 0,20 gr. de gardénal, le nombre de crises tombe à 4 en moyenne par semaine.

A partir du 1^{er} mars 41 on remplace 0,15 gr. de gardénal par 0,40 gr. de DPHS en 4 paliers de 5 jours et on continue ensuite à donner chaque jour: 0,40 gr. de DPHS + 0,05 de gardénal. Pendant les 15 premiers jours de la période de substitution: 5 crises. A la fin de la deuxième quinzaine: 1 crise. Ensuite aucune crise jusqu'au 15 juillet, date de la sortie (c'est-à-dire pendant trois mois et demi).

Au dehors il suit son traitement jusqu'en septembre, puis cesse totalement à partir de la fin d'août et les crises réapparaissent le 22 septembre extrêmement violentes et fréquentes (5 en 24 heures).

Interné pour la deuxième fois en octobre 42, il présente à l'entrée une obnubilation intellectuelle très marquée, une bradypsychie importante et des phénomènes oniriques.

Soumis à un traitement progressif par le DPH (0,10 à 0,50 en 5 paliers de 5 jours) il présente: le premier mois sept crises, le second huit crises et trois vertiges et l'état mental reste mauvais.

OBSERVATION XIII

(Complétée grâce à l'obligeance du D^r CLOT que nous remercions de son amabilité).

L... Emile, 20 ans, ouvrier tailleur.

Antécédents: a) Héréditaires et collatéraux: néant.

b) Personnels: une crise isolée à 6 ans. Etat de santé parfait. Constitution athlétique.

Au point de vue mental: Sujet intelligent, très lucide, calme, doux, serviable, de commerce agréable.

A l'âge de 14 ans les crises réapparaissent et ne cèdent pas à des traitements par le gardénal ou le rutilon. Leur fréquence atteint 6 par jour en 1940.

Evolution: 1° Une dose quotidienne de 0,40 gr. de gardénal amène une importante diminution de l'intensité et de la fréquence des accidents comitiaux. L'association aux barbituriques d'une série d'injections de venin de crapaud réduit le nombre à un par mois jusqu'en décembre 1941.

2° La substitution à ces deux médicaments de 0,40 gr. de DPHS donne des résultats comparables mais recueille les faveurs du malade qui enregistre une amélioration nette de son psychisme.

3° En avril 1942 un accès de délire aigu typique nécessite l'internement au « Bon-Sauveur de Caen » et guérit en quinze jours après l'incision d'une parotidite bilatérale. Trois mois après, le malade présente à nouveau un état confusionnel fébrile moins grave et vite enrayé par un traitement antiinfectieux. A la suite de ces deux épisodes aigus, les crises avaient augmenté de fréquence; des séries d'injections de salicylate de soude répétées systématiquement, associées au DPHS à 0,40 gr. les ont réduites à 0 (depuis 3 mois).

OBSERVATION XIV

P... Jean-Baptiste, 31 ans. Interné le 15 avril 1935 pour un syndrome confusionnel post épileptique qui s'est estompé en une quinzaine de jours. L'état mental reste ensuite caractérisé par les signes suivants: obnubilation intellectuelle très marquée avec ralentissement idéomoteur et débit mental. Bradypsychie considérable. Troubles importants du caractère et de l'humeur. Susceptibilité. Irritabilité. Impulsivité extrême, contrastant avec l'apathie habituelle. Intelligence au-dessus de la normale (brevet élémentaire).

Antécédents: a) Héréditaires: parents sobres, un peu débiles.

b) Collatéraux: Une sœur de 24 ans intelligente et bien portante. Une sœur de 18 ans atteinte d'hystéro-épilepsie (bradypsychie, crises d'épilepsie réelles et crises pithiatiques).

c) Personnels: Traumatisme crânien à 5 ou 6 ans (?). Les crises (des crises généralisées typiques) ont débuté à 13 ans le jour d'un examen, elles se sont renouvelées tous les six mois puis tous les trois mois. Leur fréquence mensuelle est de: 7,3 en 1935, 8 en 1936, 7,5 en 1937, 6,5 en 1938, 8 de 1939 à 1941 malgré 0,30 gr. de gardénal et 3 gr. de tartrate boricopotassique. L'essai pendant six mois d'un traitement par l'aparoxal n'a amené aucune amélioration.

Traitement et résultat: 1° En janvier 41, substitution progressive de 0,40 gr. de DPHS à 0,30 gr. de gardénal + 3 gr. de tartrate boricopotassique en 4 paliers de 8 jours. On observe: pendant les six premiers jours, 5 crises, le 27 et le 28^e jour une absence.

2° A partir du 15 février on ajoute 0,05 gr. de gardénal: aucun accident ne se produit jusqu'au 20 mai, soit pendant plus de trois mois.

3° Une crise le 21 mai fait porter la dose de gardénal à 0,10 gr. tout en conservant 0,40 gr. de DPHS; malgré cette association on enregistre encore deux crises le même mois.

4° La dose de gardénal monte à 0,20 gr. Aucune crise depuis pendant plus d'un mois. Le malade est alors évacué.

A noter que bien que le malade reste susceptible, son état mental s'est profondément modifié: les opérations intellectuelles se font avec beaucoup plus de vivacité. P... Jean-Baptiste devient serviable et s'occupe très utilement dans le service.

Avec DPHS nous avons donc obtenu une réduction du nombre des crises, puis après addition d'une petite dose de gardénal leur suspension totale qui ne s'est maintenue que pendant trois mois environ. Lorsque les accidents comitiaux ont reparu, leur fréquence est restée très inférieure à ce qu'elle était auparavant avec le gardénal seul ou avec l'aparoxal.

4^e Groupe: résultats moyens.

OBSERVATION XV

M... Etienne, 47 ans. Ancien chef de rayon. Réformé à 100 % avec bénéfice de l'article 10 pour épilepsie grave.

Antécédents: a) Héréditaires: Père mort à 32 ans de fièvre typhoïde. Mère, décédée à 55 ans.

b) Personnels: excellente santé jusqu'à la guerre. Etudes faciles: C. E. P. Brevets professionnels.

Examen physique: Rien d'anormal à part l'hyperreflectivité ostéotendineuse et la stase intestinale. Réactions biologiques de la syphilis négatives.

Examen mental: Viscosité et ralentissement idéo-moteur considérable avec défaut marqué de mobilité, d'adaptation rapide de la pensée. Hypochondrie avec conscience de l'état morbide. Susceptibilité. Impulsivité.

Enfoui en 1915. Dégagé au bout de 2 jours. Syndrome de confusion mentale de 3 semaines. Apparition des crises après un intervalle libre de 35 jours. Convulsions typiques de plus en plus fréquentes (jusqu'à 4 ou 5 en 24 heures).

Evolution: 1^o Avec 0,30 gr. de gardénal les crises diurnes sont devenues exceptionnelles, mais les crises nocturnes restent fréquentes (6 à 8 par mois en moyenne, ces dernières années et une recrudescence marquée depuis deux mois) et violentes.

2^o Substitution en octobre 1941 de 0,30 gr. de DPHS à 0,30 gr. de gardénal en 3 paliers de 15 jours: 3 crises pendant cette période, avec le dixième jour du traitement sensation d'ivresse, distonie, titubation, qui ont cédé en quelques jours sans que la posologie ait été modifiée.

3^o Augmentation de la posologie du DPHS à 0,40 gr. le 1^{er} novembre 1941. Le nombre de crises tombe ensuite à 4, par-

fois 3 par mois et s'y maintient depuis. L'apparition de quelques vertiges (2 par mois) incite à ajouter 0,10 gr. de gardénal.

4° Depuis janvier 1942, avec 0,10 gr. de gardénal et 0,40 gr. de DPHS on n'enregistre aucun vertige, mais le nombre des crises se maintient à 2 ou 3 chaque mois: l'« engourdissement » intellectuel est moins marqué.

En conclusion, réduction notable par le DPHS associé à une petite dose de gardénal, du nombre des crises qui tombe (de 6 à 8 chaque mois avec le gardénal seul) à 2 ou 3.

OBSERVATION XVI

L... Roger, 14 ans. Interné le 25 septembre 1941 avec le certificat suivant de son médecin traitant: « Crises épileptiques se reproduisant avec plus ou moins d'intensité et malgré tout traitement jusqu'à 5 ou 6 fois par 24 heures. » (D^r FRANÇOIS).

Antécédents: a) Héréditaires: Mère bien portante. Père décédé de phlegmon à la gorge.

b) Personnels: à 3 ans et demi, syndrome méningé. Développement intellectuel normal (C.E.P.).

Etat mental: Normal en dehors des épisodes paroxystiques. Intelligent, gai, aimable, serviable et affectueux.

Examen physique et biologique: développement très suffisant pour un enfant de son âge. Aucun signe pathologique. BW et Meinicke négatifs dans le sang.

Début des crises à l'âge de 12 ans, il s'agit de crises épileptiques généralisées annoncées par une aura sensitive (sensation de piquûres à la tête) une heure avant l'apparition de la phase tonique.

Evolution: 1° Sans traitement, six crises au cours des 24 premières heures du séjour.

2° Avec 0,15 de gardénal les accidents comitiaux tombent à 8-10 crises par mois.

3° Avec la substitution totale de 0,30 gr. de DPHS au gardé-

nal en 12 jours (février 42) : 12 crises pendant le premier mois dont 8 au cours du passage de l'un à l'autre médicament.

4° Après addition de 0,05 gr. de gardénal aux 0,30 gr. de DPHS : 2 crises pendant le second mois, 5 pendant le troisième, 3 pendant le quatrième.

5° Avec 0,05 de gardénal et 0,40 gr. de DPHS : 1 crise et 2 vertiges en un mois et demi.

Dans cet exemple, le succès reste bien imparfait, cependant avec l'association DPHS + Gardénal à petite dose, la fréquence des accidents diminue dans la proportion de 4 à 1.

5° Groupe: résultats médiocres ou nuls.

OBSERVATION XVII

A... Paul, 17 ans et demi. Pupille de l'assistance publique. Interné le 12 octobre 1942.

Antécédents: a) Héréditaires: inconnus.

b) Personnels: maladies bénignes. Scolarité insuffisante.

Etat psychique: Débilité mentale. Obnubilation intellectuelle légère. Conscience partielle de l'état morbide. Tendances dépressives.

Etat physique: Médiocre, pleurésie. Stigmates de dégénérescence (asymétrie faciale, malformation des dents et des oreilles). Réflexes vifs.

Examen biologique: BW, Kahn, Meinicke négatifs, Vernes: 0. Début des crises à 14 ans. Fréquence des crises: 4 par mois avec 0,10 gr. de gardénal.

Traitement et résultat: Avec 0,20 gr. de DPH: Premier mois: 5 crises + 2 vertiges. Deuxième mois: 4 crises. Troisième mois: 6 crises. Quatrième mois: 4 crises.

En fin de compte le nombre des accidents comitiaux reste le

même qu'avec le gardénal quand il ne s'exagère pas avec le DPH dont la dose est évidemment un peu faible.

OBSERVATION XVIII

T... Arthur, 43 ans, ouvrier fromager, interné en mars 1933 pour épilepsie et débilité mentale légère avec bradypsychie et obnubilation intellectuelle et quelques troubles du caractère.

Antécédents: a) Héréditaires: rien au point de vue vésanique ou neurologique.

b) Personnels: maladies de l'enfance et complications nerveuses.

Examen physique: négatif.

Début des crises à 13 ans. Fréquence mensuelle des attaques depuis 1933: 1, 2, 3, 4 au maximum, parfois 1 ou 0 avec 0,30 grammes de gardénal et 3 gr. de tartrate boricopotassique chaque jour.

Traitement et résultat: En février 41 on passe de 0,30 gr. de gardénal à 0,30 gr. de DPH + 0,05 de gardénal en 3 paliers de 5 jours; pendant cette quinzaine et les mois suivants aucun accident épileptique ne se produit. Mais le sommeil devient agité et ne se calme que lorsqu'on ajoute 0,05 de gardénal (soit 0,10 gr. en tout). On observe alors :

En avril, avec DPH: 0,30 gr. + gardénal 0,10 gr. = 4 crises et 1 vertige;

En mai, avec DPH: 0,40 gr. + gardénal 0,10 gr. = 3 crises et 3 vertiges;

En juin, avec DHP: 0,40 gr. + gardénal 0,15 gr. = 7 crises et 2 vertiges;

En juillet, avec DPH: 0,30 gr. + gardénal 0,30 gr. = 0 crise et 0 vertige.

(Evacuation le 20 juillet.)

Ici la comitialité paraît donc n'avoir pas été influencée de façon favorable par le DPH qui s'est plutôt montré au contraire inférieur au gardénal.

OBSERVATION XIX

P... Joseph, 45 ans, interné en janvier 1931 pour épilepsie et débilité mentale avec impulsivité, susceptibilité et irritabilité.

Antécédents: a) Héréditaires: père éthylique, mère morte de cancer utérin.

b) Personnels: rougeole et scarlatine dans l'enfance.

Au point de vue physique et biologique: Constitution athlétique. Réflexes normaux. Quelques stigmates de dégénérescence. BW et Meinicke négatifs.

Début des crises à 14 ans. Fréquence moyenne mensuelle de 1930 à 1942: 4,5 (0 au minimum, 12 au maximum) avec 0,30 gr. de gardénal et 3 gr. de tartrate borico-potassique.

Traitement et résultat: 1° Substitution de 0,30 gr. de DPH à 0,30 gr. de gardénal en 4 paliers de 5 jours: 3 crises en un mois.

2° Augmentation des doses de DPH; avec 0,40 gr.: 8 crises et 2 vertiges en 2 mois; avec 0,50 gr. de DPH: 11 crises en 2 mois. Evacuation de l'établissement le 17 juillet 1942.

En somme, c'est avec la dose maximum de DPH (0,50 gr.) que le malade a présenté le plus grand nombre d'accès épileptiques. Il est regrettable que l'expérimentation n'ait pas pu être poussée plus avant.

OBSERVATION XX

A... Marcel, 23 ans, interné en novembre 1933 pour épilepsie avec troubles graves du caractère et réactions impulsives très violentes. Intelligence moyenne. Pas de trouble du cours de la pensée.

Antécédents: a) Héréditaires: Mère tuberculeuse, père bien portant.

b) Collatéraux: 1 sœur morte à l'âge de 18 jours.

c) Personnels: émotion violente de sa mère pendant la période de gestation; à 1 an paralysie faciale; depuis l'âge de 2 ans vertiges, nerveux, chétif.

Examen physique: Développement normal, type longiligne, hémiplégie et hyperélectivité à droite.

Les premières crises motrices apparaissent à 11 ans et augmentent de fréquence avec l'âge jusqu'à 5 ou 6 par jour au moment du placement malgré 0,15 gr. de gardénal.

Evolution: 1° Avec 0,30 gr. de gardénal *pro die* la fréquence moyenne des crises par mois est de 3 entre 34 et 38; 5 en 39; 7,25 en 40 et 7,2 en 41.

2° En février 42 substitution totale de 0,30 gr. de DPH à 0,30 gr. de gardénal en 12 jours. Pendant le premier mois 10 crises et 5 vertiges; pendant le second mois, avec 0,40 gr. de DPH et 0,10 de gardénal: 4 crises et 7 vertiges. Au cours du troisième mois on diminue progressivement le DPH de 0,40 gr. à 0,10 et simultanément on augmente le gardénal de 0,10 gr. à 0,40: 4 vertiges et 1 crise. Avec le même traitement, pendant le quatrième mois: 0 vertige et 0 crise. Pendant le cinquième mois: 8 vertiges et 3 crises.

En somme le malade paraît avoir traversé pendant l'expérimentation une mauvaise période comme il en a eu d'autres et son état ne semble pas plus influencé par le DPH que par le gardénal.

COMMENTAIRES

Après l'exposé de ces vingt observations nous ferons le bilan des résultats obtenus avec les deux médications hydantoïniques que nous avons utilisées et nous essaierons de tirer quelques enseignements qui nous auront été suggérés par cette expérience. Nous nous proposons de rapporter dans cette troisième partie de notre travail, après les résultats globaux de notre essai, les réflexions qu'il nous a suggérées concernant :

- 1) L'action de la thérapeutique nouvelle suivant les différentes formes de l'épilepsie.
- 2) Son action comparée à celle du gardénal.
- 3) Action comparée de la DPH et du DPHS.
- 4) Remarques sur la tolérance de la médication hydantoïnique.
- 5) Enseignements concernant la conduite de la cure.

1) *Résultat global.*

L'action de la diphenylhydantoïne et de son sel sodique d'après les essais que nous avons poursuivis depuis un an et demi environ peut se résumer dans le tableau suivant :

- Guérison apparente dans 4 cas sur 20, soit 20 %.
- Amélioration considérable dans 5 cas sur 20, soit 25 %.
- Amélioration très nette dans 5 cas sur 20, soit 25 %.

- Amélioration légère dans 2 cas sur 20, soit 10 %.
- Echec dans 4 cas sur 20, soit 20 %.

Au total nous avons enregistré une action vraiment favorable de la médication nouvelle dans 70 % des cas.

Les résultats sont absolument comparables à ceux obtenus par BAUDOUIN (27,1 % de guérisons apparentes et 40 % de grande amélioration) et par BERGOUIGNAN (20 % de guérisons et 30 % d'améliorations importantes). Ils sont supérieurs à ceux rapportés par MARCHAND (5 améliorations sur 18 cas) et par GALLOT (2 bons résultats sur 22 malades). Ils sont nettement inférieurs à ceux de certains auteurs américains et de DEVIC, LORAS et BALIVET qui ont enregistré un taux de 35 % pour la disparition des crises et de 43 % pour la diminution.

L'opinion de chaque auteur peut apporter dans l'appréciation des résultats des différences considérables. Aussi croyons-nous utile de donner les arguments qui nous ont fait établir notre petite statistique.

Ont été considérés comme apparemment guéris quatre malades dont tous les accidents comitiaux ont absolument disparu depuis un an pour la première, 18 mois pour le second, 9 mois pour le troisième et 10 mois pour le quatrième. Encore convient-il de souligner que pour le dernier les accidents du grand mal qui tenaient le premier plan du tableau ne surviennent plus depuis 1 an.

La seconde catégorie, celle des améliorations considérables, comporte cinq observations. En ce qui concerne les quatre suivantes (obs. 6, 7, 8, 9) elles auraient pu figurer parmi la série précédente si nous n'en n'avions pas poursuivi l'étude pendant un temps aussi long. En effet, dans chacune d'elles la suspension des manifestations épileptiques a duré depuis plusieurs mois: 12 mois (obs. 6), 5 (obs. 6), 7 (obs. 8), 9 (obs. 9) et depuis la reprise des

accidents paroxystiques, leur fréquence est nettement diminuée, dans le cas le moins favorable dans la proportion de 4 à 1, dans les autres de 12 à 1.

La première est celle d'une jeune fille dont les accidents du grand mal ont disparu depuis 7 mois (fréquence mensuelle avant traitement 12 à 15) mais chez laquelle persistent des étourdissements beaucoup plus bénins qu'autrefois.

Pour les malades du troisième groupe on pourrait faire la même remarque que pour les quatre derniers du groupe précédent avec cette différence que la suspension des attaques a été de moins longue durée (deux mois et demi au minimum, trois mois et demi au maximum). La réduction du nombre de crises par mois depuis qu'elles se reproduisent est marquée dans tous ces cas considérablement pour certains.

L'amélioration n'est que légère pour deux malades dont la fréquence des crises a diminué seulement dans la proportion de 3 à 1 (obs. 15) et de 4 à 1 (obs. 16).

La dernière série comporte enfin quatre malades qui n'ont tiré aucun bénéfice de la substitution de la médication nouvelle au gardénal.

Parmi les quatorze malades traités avec succès, sept qui ne sont que des épileptiques ont pu être récupérés socialement; les autres qui sont des infirmes psychiques ont pour la plupart modifié leur *modus vivendi* et dans la mesure de leurs moyens se rendent utiles à la collectivité.

2) *Action sur les différentes formes de l'épilepsie.*

Parmi nos malades un seul présentait uniquement des accidents du petit mal, sept seulement des accidents du grand mal et douze les deux sortes de manifestations comi-

tiales (G.M. + P.M.). Voici les résultats exposés d'après la forme clinique observée:

	Petit mal	Grand mal	G.M.+ P.M.
Guérisons apparentes	0	2	2
Améliorations considérables.	1	1	3
Améliorations très nettes. . .	0	4	1
Améliorations légères	0	1	1
Echecs.	0	4	0
	—	—	—
Total.	1	12	7

Ce tableau ne rend d'ailleurs pas parfaitement compte de nos conclusions sur ce point. Il en résulterait en effet que DPHS agirait mieux sur les formes dans lesquelles le grand mal s'associe au petit mal. Malgré l'action remarquable de DPHS seul dans l'observation 8 (petit mal uniquement), ce produit nous a paru agir de façon plus élective sur les accidents du grand mal. Ainsi dans l'observation 4, les crises convulsives disparaissent six mois avant les vertiges; dans l'observation 5 les crises sont supprimées depuis sept mois et il a été jusqu'ici impossible d'empêcher les étourdissements de se reproduire. Nous pourrions même citer des cas où l'on a l'impression que la disparition des accidents du grand mal sous l'action du DPHS amène l'apparition d'accidents du petit mal plus facilement réductible par le gardénal.

Enfin l'action de ce produit sur l'état mental s'est montrée parfois très favorable, soit qu'il s'agisse d'amélioration du caractère (obs. 2, 5, 7), soit qu'il s'agisse de la disparition ou de la diminution de l'obtusion psychique avec augmentation du rendement intellectuel (obs. 2, 6, 8, 14).

3) *Comparaison de l'action du DPHS et DPH avec celle du gardénal.*

Tous les cas envisagés concernent des malades antérieurement traités et parfois depuis très longtemps (1 à 20 ans) par le gardénal: cinq d'entre eux après un essai tout à fait infructueux de phényléthyl-barbiturate de soude étaient revenus à cette médication. Nous avons vu dans le premier chapitre de ces commentaires combien la substitution du DPHS avait donné des résultats heureux dans ces cas considérés jusqu'ici rebelles à la médication classique. Mais souvent (dans 14 cas améliorés) nous avons dû redonner une petite dose de gardénal pour une raison ou pour une autre, parfois pour combattre l'insomnie (obs. 18) qui s'installe rapidement chez des sujets accoutumés aux hypnotiques, parfois pour renforcer l'action antiépileptique du produit nouveau et éviter des doses moins élevées.

En effet, de même que nous avons signalé au chapitre précédent que le DPHS ou le DPH semblaient, *en général*, agir sur le grand mal, le gardénal nous a paru plutôt agir sur le petit mal, ainsi dans l'observation 1, les « petites crises » disparaissent avec 0,20 gr. de gardénal, mais peu après apparaissent les « grandes » que le DPHS réussit à juguler. L'association des produits fait céder les deux sortes d'accidents. Différents auteurs français (BAUDOUIN, BERGOUIGNAN, PAGNIEZ, PLICHET, GALLOT) ont émis une opinion inverse; nous avons une expérience trop restreinte pour prendre parti dans ce débat, il nous paraît plus sage de dire avec BAUDOUIN: « Il est des comitiaux dont le grand mal cède à la DPH aussi bien ou mieux qu'au gardénal et il est malheureusement des cas de petit mal qui résistent à la DPH ». Il n'y a en réalité, nous semble-t-il que des cas d'espèces et le clinicien doit adapter sa thérapeutique à chacun d'eux, mais il paraît évident que l'on tire le maximum de profit de la synergie hydantoïne-gardénal. Une fois de plus d'ailleurs, le laboratoire confirme la cli-

nique, il suffit, en effet, de rappeler avec LHERMITTE, « les expériences encéphalographiques de BAUDOUIN dans lesquelles l'association d'ihydan-gardénal amenait une disparition du tracé épileptique tandis que la courbe épileptique reparaissait si l'on supprimait le gardénal ».

4) Action comparée de la « DPH » et du « DPHS ».

Parmi nos vingt malades, quatre ont été soumis uniquement à l'action de la DPH, deux successivement à celle de la DPH et à son sel sodique et enfin quatorze exclusivement à celle du DPHS associé ou non au gardénal. Voici les résultats obtenus :

	DPHS		DPH	
	seul	+G	seule	+G
Guérisons apparentes	2	2	0	0
Améliorat. considérables	1	4	0	0
Améliorat. très nettes	2	3	0	0
Améliorations légères	1	1	0	0
Echecs.	0	0	2	2

Dans ce tableau les deux cas traités par les deux médicamentations hydantoiniques figurent à la rubrique DPHS car c'est seulement au moment où les malades ont utilisé ce produit que leur état s'est amélioré.

En somme si avec le sel sodique nous avons obtenu des résultats très encourageants, nous n'avons enregistré que des échecs avec la diphényl hydantoïne libre. Deux observations (observations 10 et 12) méritent qu'on les rappelle à ce propos. Dans la première, en effet, à la dose maxima de DPH (0,40 gr.) associé au gardénal (0,05 gr.) correspond le maximum de fréquence des accidents épileptiques (moyenne quotidienne 17). Au fur et à mesure que

l'on augmente la dose de gardénal et que l'on diminue celle de DPH, le nombre de crises décroît (avec DPH 0,40 gr. + G. 0,25 gr., moyenne quotidienne 10,3 — avec DPH 0,20 + G. 0,35 gr. moyenne quotidienne 10,4, avec DPH 0,10 gr. + G. 0,40 gr. moyenne quotidienne 11,8 — avec gardénal seul 0,40 gr. moyenne quotidienne 4). Par contre avec l'association DPHS + gardénal, c'est le phénomène inverse qui se produit: la moyenne quotidienne tombe d'abord à 0,35 puis à 0 et s'y maintient pendant 80 jours. A la suite de la suppression du DPHS le rythme quotidien des attaques remonte à 1,5 par jour avec 0,20 gr. de gardénal et après le retour à l'association DPHS 0,40 gr. avec 0,20 gr. de gardénal cette fois redescend à 0,3 et s'y maintient alors que pendant les dix dernières années il n'était jamais descendu au-dessous de 0,9.

Dans le second cas (obs. 12), c'est le DPHS qui a été expérimenté d'abord. L'association de ce produit avec 0,05 gr. de gardénal a suspendu pendant trois mois et demi les crises dont la fréquence était avant de 6 à 8 par mois et a permis la sortie du malade. L'interruption de tout traitement a provoqué leur reproduction et la réintégration du sujet. L'essai de DPH à une dose portée progressivement à 0,50 gr. n'a pas donné de résultat plus favorable (7 et 8 crises par mois) que le gardénal quand il était employé seul, autrefois.

A propos de la seconde on constate que DPH agit mais guère mieux que le gardénal seul.

On a l'impression à l'étude de la première de ces observations que le produit neutre traversait l'organisme sans être absorbé et sans agir. Plusieurs auteurs se basant sur des observations semblables à celles-ci accordent leur préférence au DPHS qui aurait à leurs yeux une action beaucoup plus sûre (LHERMITTE, RONDEPIERRE, BERGOUIGNAN, DAUMEZON, TUSQUES) et reprochent à la DPH d'être soit moins active, soit tout à fait inactive et d'exposer les malades à des états de mal dont on connaît la gravité.

Par contre BAUDOUIN qui a expérimenté le DPH et ses sels de sodium, de calcium et magnésium chez les mêmes malades à qui il donnait alternativement l'un ou l'autre de ces produits n'a observé aucune différence dans leur action thérapeutique et il ajoute : « On conçoit que pour des doses de cet ordre de grandeur (0,30 gr.) auxquelles on est limité par la toxicité de la DPH l'action des ions magnésium et calcium soit à peu près nulle ». D'ailleurs cet auteur rappelle que le diphényl hydantoïmate de soude est un sel dont la solution est très instable, sauf en milieu très alcalin. Il est détruit par les acides les plus faibles : dans l'estomac il se formera donc de la DPH libre, qui est insoluble, qui repassera dans le milieu alcalin de l'intestin à l'état de sel de soude et sera absorbée sous cette forme. Donc au moins théoriquement c'est toujours la DPH qui se trouve dans l'estomac et le DPHS dans l'intestin quelque soit le produit absorbé.

Nous avons l'impression, et celle-ci a été partagée par d'autres expérimentateurs, que de telles différences d'action entre le composé neutre et son sel sont plutôt dues à la qualité des produits d'enrobage utilisés par les marques françaises qui les préparent. Nous avons remarqué, en effet, qu'alors que les comprimés de DPHS se désagrègent facilement, ceux de DPH sont beaucoup plus durs et risquent de traverser le tube digestif sans libérer leurs principes actifs. il aurait été intéressant de procéder à une contre-expérience en soumettant à nouveau les malades au traitement par le DPH réduit en poudre. La dispersion du service au moment de son évacuation ne nous a pas permis de le faire.

5) Remarques sur la tolérance de la médication hydantoïnique.

Nous n'avons pas à déplorer d'accidents graves comme ceux constatés par BRISSOT et DELAGE (décès, états con-

fusionnels) ou POUGEAU. Il convient cependant de remarquer qu'un malade s'est suicidé dans des circonstances assez bizarres après être resté plus de trois mois sans présenter de crises. Un cas semblable a été rapporté en même temps que celui-ci par RONDEPIERRE et LETAILLEUR. Peut-être s'agit-il d'équivalents isolés. Nous rappelons en effet qu'il nous a semblé que sous l'action de DPH il arrive que les crises soient remplacées par des accidents du grand mal que le gardénal jugule difficilement.

Dans un cas (obs. 1) la somnolence est devenue tenace pendant le premier mois de traitement; elle s'est ensuite estompée par addition d'un milligramme de strychnine et peut-être surtout avec le temps. Au contraire dans l'observation 18 nous avons ajouté du gardénal pour que notre malade retrouve un sommeil calme.

Dans notre observation princeps (obs. 9 de ce travail), le 8^e jour du traitement est apparu un rash scarlatiniforme avec céphalées, courbature, hyperthermie (38/38,5) qui au bout de trois ou quatre jours s'est éteint avec retour de la température à la normale. Il avait suffi de diminuer la dose de DPHS de 0,10 gr. et de faire quelques injections d'hyposulfite de soude. D'ailleurs dès la disparition de l'érythème la dose antérieure de DPHS pouvait être reprise et ensuite augmentée sans aucun inconvénient. Cet accident était probablement dû à la substitution trop rapide du produit nouveau (0,40 gr.) au gardénal. Jamais nous n'avons enregistré d'effets dépressifs comme ceux signalés par HARTEMBERG. En général au contraire nos malades nous ont signalé une sensation de bien-être, une amélioration du rendement psychomoteur, qu'appréciaient beaucoup ceux chez lesquels la somnolence gardénalique s'ajoutait à la bradypsychie épileptique.

Comme la plupart des auteurs, nous avons enregistré surtout au début de notre expérimentation des accidents légers d'intolérance (diplopie, sensation de brouillard devant les yeux un peu d'incoordination, titubation, sen-

sations diverses) qui se sont produits au début du traitement alors que les doses étaient encore moyennes, qui ont toujours disparu par la suite et ne se sont pas renouvelés même avec des doses supérieures. Quelques troubles gastriques n'ont jamais été assez importants pour obliger à abandonner cette thérapeutique. Des examens répétés des urines et des dosages de l'urée sanguine chez quelques-uns de nos sujets n'ont rien montré d'anormal au cours du traitement. La tension artérielle ne s'est jamais affaiblie notablement. Ce n'est pas sans appréhension en effet que nous avons ordonné le DPHS. A cet effet nous avons recommandé, il est vrai, à nos malades de prendre leur médicament au cours du repas ou avec deux morceaux de sucre. A ce propos l'observation 7 mérite d'être rappelée: un homme de 37 ans, anémié par des hémorroïdes et hypertendu (9/5), opéré il y a six mois et alimenté correctement, dont la tension artérielle est remontée à 12,5/8 malgré notre traitement. D'ailleurs d'après les expériences de BAUDOUIN et HAZARD, ce n'est que par injections intra-veineuses que ce produit est vraiment dépresseur.

6) Enseignements concernant la conduite de la cure.

Il résulte de presque toutes nos observations que la période de substitution est toujours plus ou moins critique; c'est à ce moment-là en général que se produisent les incidents et il n'est pas rare non plus de constater pendant cette période, une recrudescence des accidents, surtout si le passage du gardénal au DPH se fait brutalement. Il semble, en effet, admis que les produits nouveaux n'agissent que lorsqu'un certain degré d'imprégnation a été atteint. Pendant les premiers jours il y a intérêt à conserver intégralement la dose initiale de gardénal, que l'on diminuera ensuite par paliers successifs, d'autant plus longs que celle-ci était plus élevée.

L'association au DPH d'une dose plus ou moins élevée de gardénal, est souvent nécessaire pour arriver à suppri-

mer les accidents du petit mal et ceux, nous l'avons vu, du « grand mal ». Les doses de barbituriques que nous avons employées sont en général peu élevées (0,05 gr.-0,10) mais fractionnées en plusieurs prises; rarement nous avons eu à utiliser les doses de 0,20 gr. En ce qui concerne la posologie des hydantoïniques nous avons varié de 0,20 gr. à 0,50 gr. sans enregistrer d'incident; la dose moyenne pour les adultes, dont nous venons de relater les observations, est de 0,40 gr. Il ne saurait y avoir de règles fixes, dans l'établissement des proportions entre les deux produits, que dans la détermination de la dose optima de la médication hydantoïnique. Mais n'est-ce pas tout l'art du médecin d'adapter à chaque cas clinique les données de la thérapeutique, suivant les résultats de son examen, et les enseignements de son expérience.

CONCLUSIONS

L'analyse de vingt observations d'épileptiques rebelles aux thérapeutiques classiques, dont le début des accidents comitiaux remonte à un an, au traitement par la diphényl hydantoïne et par son sel sodique, associés ou non aux barbituriques, nous permet de tirer les conclusions suivantes:

1) L'action de la médication hydantoïnique s'est montrée très supérieure à celle du gardénal seul dans 70 % des cas et a donné les résultats suivants:

Guérison apparente.	4 cas soit 20 %
Amélioration considérable	5 cas soit 25 %
Amélioration très nette	5 cas soit 25 %
Amélioration légère.	2 cas soit 10 %
Echecs	4 cas soit 20 %

2) Les accès du « grand » cèdent aussi bien que ceux du « petit mal » à la médication hydantoïnique. Celle-ci nous a même paru contrairement à l'opinion classique agir électivement sur les premiers, tandis que les seconds ne sont suspendus le plus souvent que par l'association d'une petite dose de gardénal.

3) La synergie barbiturique diphényl hydantoïne réussit souvent dans les cas où le succès n'avait été que partiel avec la médication hydantoïnique.

En prenant certaines précautions, surtout pendant la période de substitution (maintien de la dose initiale de bar-

biturique pendant quelque temps, passage progressif de l'un à l'autre médicament) on n'enregistre qu'une quantité infime d'incidents légers et de courte durée qui ne doivent pas faire renoncer à cette thérapeutique.

4) Au total avec la diphényl hydantoïne et son sel sodique, la pharmacopée s'est enrichie d'un produit qui, sans être la panacée de l'épilepsie, fait parfois merveille là où d'autres ont échoué.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
BAUDOUIN

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- ANGLADE et COLOMB. — Traitement et assistance des épileptiques. — *Gaz. des Hôpitaux*, 12-15 nov. 1941.
- BAUDOUIN. — A propos du traitement de l'épilepsie. — *Soc. Méd. Hôp.*, 10 mai 1940 in *P. Méd.*, 37-7-40.
- BAUDOUIN. — Traitement de l'épilepsie par une marque française de DPHS. — *Ac. Méd. in Bulletin*, n^{os} 9-10, 1941.
- BAUDOUIN. — La diphényl hydantoïne dans l'épilepsie. — *Enquête de la Vie Médicale*, août 1942.
- BAUDOUIN et HAZARD. — Action cardiovasculaire dépressive exercée par le DPHS en injection intra-veineuse. — *Bulletin Ac. Méd.*, n^{os} 24-25, p. 39, 1941.
- BAUDOUIN et RÉMOND. — A propos du traitement de l'épilepsie par la diphényl hydantoïne. — *Bull. Ac. Méd.*, n^o 26 et 27, p. 379, 1942.
- BERGOUIGNAN. — Un nouveau traitement de l'épilepsie. — *Journal de Médecine de Bordeaux*, n^o 23, 15 novembre 1941.
- BERGOUIGNAN. — La diphényl hydantoïne dans l'épilepsie. — *Enquête de la Vie Médicale*, août 1942.
- BRISOT et DELAGE. — Les dangers des thérapeutiques nouvelles, essai de traitement de l'épilepsie convulsive chez des enfants et des adolescents par la diphényl hydantoïne libre. — *Ann. Méd. Psy.*, n^{os} 3 et 4, octobre-novembre 1942, p. 191.
- CAILLEAUT. — Contribution à l'étude du traitement de l'épilepsie par la diphényl hydantoïnate de soude. — Thèse de Paris 1942.

- CHAVANY. — La diphényl hydantoïne dans l'épilepsie. — *Enquête de la Vie Médicale*.
- DEVIC, LORAS et BALLIVET. — Traitement de l'épilepsie par la diphényl hydantoïne. — *Lyon Médical*, n° 29, 19 juillet 1942.
- GALLOT. — Statistique personnelle et réflexions sur le traitement de l'épilepsie par le diphényl-hydantoïate de soude. *A. M. P.*, n° 3-4, oct.-nov. 1942, p. 211.
- GLEYS. — Action de la diphényl hydantoïne sur le système nerveux central. — *C. de la Soc. de Biologie*, n° 5, mars 1941, p. 307.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — La diphényl hydantoïne dans l'épilepsie. — *Enquête de la Vie Médicale*, sept. 1942.
- LEGRAND. — La diphényl hydantoïne dans l'épilepsie. — *Enquête de la Vie Médicale*, sept. 1942.
- LEREBoullet (J.). — Synergie du gardénal du diphényl hydantoïate de soude et de diverses autres médications dans le traitement de l'épilepsie. — *Paris-Médical*, n° 40, 5-12 octobre 1940.
- LEREBoullet (P.). — La diphényl hydantoïne chez l'enfant. — *La Vie Médicale*, octobre 1942.
- MARCHAND. — Notes sur quelques cas d'épilepsie traités par le diphényl hydantoïate de soude (solantyl) et par la diphényl hydantoïne (Di-Hydan). — *Ann. Méd. Psych.* n° 3 et 4, oct.-nov. 1942, p. 199.
- PAGNIEZ. — Un nouveau médicament contre l'épilepsie : le diphényl hydantoïate de soude ou épanutin. — *P. M.* N° 25-26, 13-16 mars 1940.
- PAGNIEZ. — Le nouveau traitement de l'épilepsie par le diphényl hydantoïne et ses sels. — *Paris Médical*, n° 47-48, 30 novembre 1941.
- PAGNIEZ. — Le diphényl hydantoïne dans l'épilepsie. — *Enquête de la Vie Médicale*, septembre 1942.
- PLICHET. — La diphényl hydantoïne dans l'épilepsie. — *Enquête de la Vie Médicale*, septembre 1942.

RONDEPIERRE et LETAILLEUR. — A propos du suicide de deux épileptiques traités par le diphényl hydantoïlate de soude. — *A. M. P.*, 1943, à paraître.

SCHAEFFER. — Médication récente dans le traitement de l'épilepsie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Elysée*, n° 107, 45, mars 1940.

SCHAEFFER. — Deux médicaments nouveaux dans le traitement de l'épilepsie. — *Paris Médical*, n°s 24-25, juin 1940.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
HISTORIQUE DES MÉDICATIONS ANTIÉPILEPTIQUES.....	15
a) Les médications anciennes	15
b) La médication bromée	16
c) Le gardénal et ses dérivés	17
d) La diphenyl hydantoïne.	19
OBSERVATIONS:	
1) Excellents résultats	23
2) Très bons résultats	27
3) Bons résultats	33
4) Résultats moyens.	39
5) Résultats médiocres ou nuls.	41
COMMENTAIRES:	
1) Résultat global	45
2) Action sur les différentes formes de l'épilepsie....	47
3) Comparaison de l'action du DPHS avec celle du gardénal.	49
4) Action comparée de la DPH et du DPHS.....	50
5) Remarques sur la tolérance de la médication hydan- toïnique.	52
6) Enseignements concernant la conduite de la cure..	54
CONCLUSIONS	57
BIBLIOGRAPHIE.	59

